

Blutspiegeluntersuchungen an Cephalothin

von
Michael Giering
aus
Erlangen

1977 392



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548225_0065

Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. med. G. Hegemann)

Blutspiegeluntersuchungen an Cephalothin

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Michael Giering
aus
Erlangen

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer

Referent: Priv.-Doz. Dr. E. Mühle

Korreferent: Prof. Dr. G. Hegemann

Tag der mündlichen Prüfung: 17. November 1977

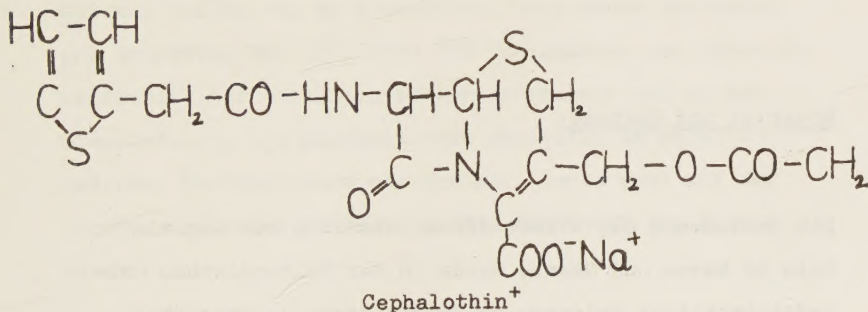
Inhalt

	Seite
I. Einleitung	1
II. Eigene Untersuchungen	
A. Material und Methode	2
B. Eigene Ergebnisse	4
Blutspiegel nach 2 g Cepovenin	4
Blutspiegel nach 4 g Cepovenin	10
Gewebespiegel von Cepovenin	11
III. Diskussion	14
IV. Zusammenfassung	20
V. Literatur	21
VI. Lebenslauf	24

Einleitung:

Die Cephalosporine sind Breitspektrumantibiotika, die in den letzten Jahren einen bedeutenden Platz in der Therapie bakterieller Infektionen einnehmen.

BROTZU entdeckte sie 1945 in dem Stamm des Pilzes "cephalosporium acremonium". Aber erst 1955 gelang es ABRAHAM und NEWTON, das Cephalosporin C zu isolieren, dessen Grundgerüst die 7-Amino-Cephalosporansäure darstellt. Von nun an war der Weg frei für die Entwicklung neuer synthetischer Präparate, unter ihnen als ältestes das Cephalothin⁺ (1962), das Natrium-Salz der 7-Amino-Cephalosporansäure (2, 5, 14).



⁺ Cepovenin^R (Hoechst)

Cephalothin ist ein oral unwirksames Breitspektrumantibiotikum mit bakterizider Wirkung, d.h. es greift in die Wachstumsphase der Bakterien ein, indem es die Biosynthese der Bakterienzellwand hemmt (11, 12).

Zwei Faktoren sind nach NAUMANN für die Wirksamkeit eines Antibiotikums entscheidend (10):

1. Die antibakterielle Aktivität
2. Wirkstoffspiegel in vivo

Da die antibakterielle Aktivität schon hinreichend untersucht ist, sollen in dieser Untersuchung die Wirkstoffspiegel in vivo untersucht werden. Neben der Bestimmung von Serumspiegeln sind somit die Gewebespiegel von Bedeutung, als Ausdruck der Konzentration des Antibiotikums am Ort der Infektion.

Material und Methode:

Die Bestimmung der Wirkstoffkonzentration von Cephalothin im Serum und Gewebe wurde in der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen an 72 Patienten durchgeführt. Da aber zwei der Erkrankten (Patient Nr. 18 und 69) noch

ein anderes Antibiotikum erhielten, wurden hier nur die restlichen 70 (43 Männer und 27 Frauen) aufgeführt.

Kurze Zeit vor der Operation bekam jeder Patient 2 g bzw. 4 g Cephalothin i.v. gespritzt. Die Menge wurde also nicht auf das Körpergewicht bezogen, um der klinischen Routine möglichst nahe zu kommen. Nach einer Zeit von 14 bis 231 Minuten, je nach Operationsbedingungen, wurden die Organe und 10 ml Blut entnommen und zusammen bei -20°C eingefroren. Die Konzentrationsbestimmung erfolgte mit dem Agar-Diffusions-Test beschickt mit dem Teststamm "bacillus subtilis ATCC 6633".

In die dem Agar aufgesetzten Testzylinder füllt man alternierend je drei Zylinder mit der Lösung des Arbeitsstandards und drei Zylinder mit der des Prüfpräparates, beides mit Puffer von pH 6 verdünnt. Nach einer 36-stündigen Bebrütung bei 37°C wird der Durchmesser der Hemmhöfe ermittelt, der Durchschnittswert errechnet und an der Standardkurve die dazugehörige Aktivität in $\mu\text{g/ml}$ abgelesen. Multipliziert man den gefundenen Wert mit dem Verdünnungsfaktor, erhält man die Aktivität des Präparates.

Eigene Ergebnisse:

In Tabelle 1 sind die Serumspiegel nach Gabe von 2 g Cephalothin i.v. und in Tabelle 2 von 4 g Cephalothin i.v. aufgeführt. Die Blutentnahme erfolgte in der Regel zur Zeit der Organentnahme, deren Zeitpunkt sich nach den Operationsbedingungen richtete.

Tab. 1: Blutspiegel nach 2 g Cepovenin i.v. (Gruppe I) nach zunehmender Zeit (t) geordnet.

Pat.-Nr.:	Patientennummer
KG:	Körpergewicht in Kilogramm
D:	verabreichte Dosis in mg/kg Körpergewicht
t:	Zeitdifferenz in Minuten zwischen Injektion und Blutentnahme
c:	Serumkonzentration in $\mu\text{g/ml}$
t_x :	mittlere Zeit, die vergangen ist, um den mittleren Serumspiegel c_x zu erreichen
X:	herausfallender Wert, nicht in die Mittelwertsberechnung einbe- zogen.

zu Tab. 1:

Pat.-Nr.	KG	D	t	c	t_x	c_x
1	61	32,8	14	7		
20	80	25	30	300		
70	75	26,7	31	143	32,5	<u>142,25</u>
42	102	19,6	32	30		
66	73	27,4	37	96		
46	60,5	33,1	40	36		
48			40	40,4		
53	65	30,8	40	238		
62	64,5	31	41	31,4	43,25	<u>91,1</u>
59	76	26,4	48	88		
61	66	30,3	49	61,6		
19			43	191		
17	70,5	28,4	45	42,4		
22	72	27,8	51	17,8		
50	94	21,3	52	3,8		
60	67	29,9	54	53,6	54,2	<u>34,72</u>
36	64	31,3	55	22,4		
67	38	52,7	59	76		
<u>23</u> X	57	35,1	62	300		
21	80	25	63	10,4		
15	65	30,8	65	37,4	65,8	<u>17,78</u>
11	177,5	11,3	66	5,7		
34	90	22,3	67	11		
54	64	31,3	68	24,4		

zu Tab. 1:

Pat.-Nr.	KG	D	t	c	t _x	c _x
37	50	40	72	9,1		
43	56	35,8	72	11,8		
31	63	31,8	73	8,8		
<u>39</u> X	95,6	21	73	148	74	<u>13,88</u>
3	60	33,4	73	3,7		
16	63	31,8	75	48		
2	65	30,8	76	6,4		
45	61	32,8	77	9,3		
14	86	23,3	80	49		
27	58	34,5	80	31		
29	72	27,8	80	9,7		
24	68	29,5	81	20	82,38	<u>20,39</u>
40	89	22,5	82	6,6		
47	67	29,9	83	6,2		
64	53	37,8	85	10		
32	75	26,7	88	30		
9	76	26,4	90	7,6		
26	81	24,7	93	38,8	92,34	<u>17,94</u>
44	73	27,4	94	7,4.		
8	254	7,9	100	2,2		
52	150	13,4	101	20,2		
49	55	36,4	102	22,8	103	<u>15,00</u>
38	89,5	22,4	104	4,8		
25	72	27,8	108	25		

zu Tab. 1:

Pat.-Nr.	KG	D	t	c	t _x	c _x
38	82	24,4	110	11,5		
<u>30</u> X	65	30,8	111	53,6		
51	61	32,8	122	5,1	123,5	<u>13,25</u>
28	60	33,4	125	21,6		
41	65	30,8	137	3,5	138	<u>2,55</u>
35	68	29,5	139	1,6		
7	60	33,4	140	2,8	143,5	<u>5,55</u>
33	85	23,6	147	8,3		
10	73,5	27,3	152	2,2		
6	60	33,4	165	1,5		
4	60	33,4	175	1,1		
<u>63</u> X	40	50	231	76,6		

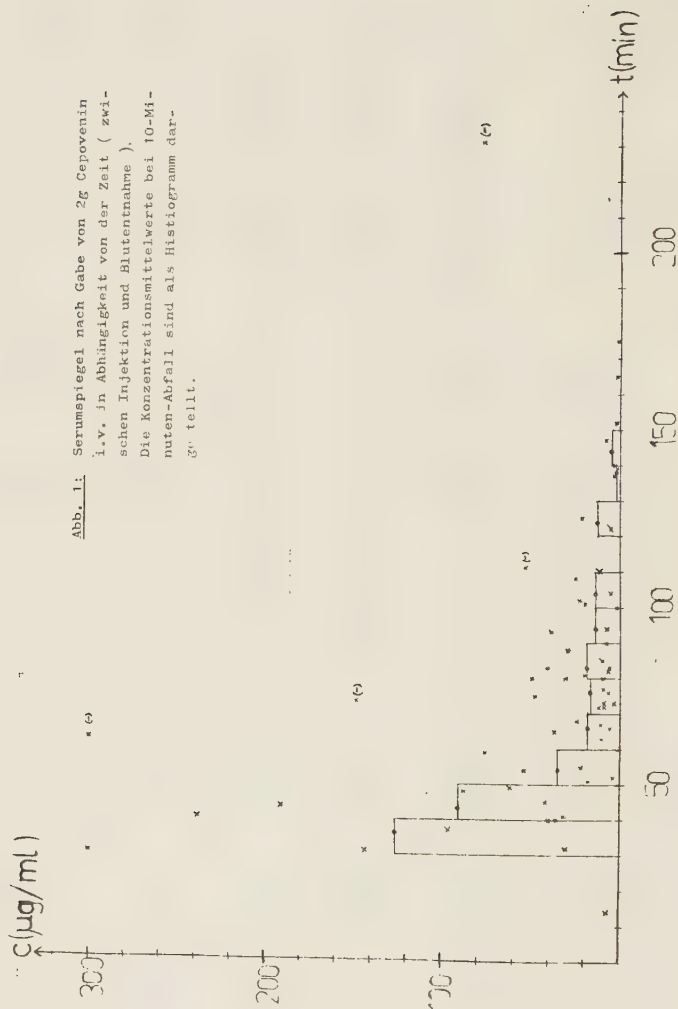


Abb. 1: Serumspiegel nach Gabe von 2g Cepovenin i.v. in Abhängigkeit von der Zeit (zwischen Injektion und Blutentnahme). Die Konzentrationsmittelwerte bei 10-Minuten-Abfall sind als Histiogramm dargestellt.

Nach 2 g Cepovenin sinken die Blutspiegelwerte mit zunehmender Zeit im Sinne einer Exponentialkurve ab (Abb.1). Vier Werte liegen dabei weit außerhalb der üblichen Streubreite (Patient Nr. 23, 30, 39, 63). Sie sind in der Tab. 1 mit X und in der Abb. 1 mit einem Minuszeichen gekennzeichnet und nicht mit in die Mittelwertberechnungen einbezogen, da sie das Ergebnis verfälschen würden. Auf diese Werte wird in der Diskussion noch genauer eingegangen. Die Mittelwerte bei 10-Minuten-Abfall wurden in der gleichen Graphik als Histiogramm dargestellt.

Die Spalte D in der Tab. 1 ermöglicht eine genauere Beurteilung der Ergebnisse, weil man hieraus direkt die Cepoveninmenge pro kg Körpergewicht ablesen kann. Der Mittelwert betrug 28,74 mg/kg Körpergewicht nach 2 g Cepovenin i.v. und nach 4 g 53,5 mg/kg Körpergewicht. Das bedeutet, daß z.B. bei einem überdurchschnittlich schweren Menschen (Patient Nr. 8, 11, 42, 52) das Verhältnis Cepovenin zum Körpergewicht sehr viel kleiner ist und somit auch die Serumspiegel niedriger liegen als bei Normalgewichtigen. Das Umgekehrte gilt natürlich für Patienten mit sehr geringem Körpergewicht.

Die Konzentration im Blut steigt nach i.v.-Injektion sehr schnell an, erreicht ihr Maximum nach 30 - 40 Minuten, um dann relativ rasch wieder abzufallen. Nach 150 - 180 Minuten sind nur noch durchschnittlich 1,6 µg/ml nachzuweisen.

Tab. 2: Blutspiegel nach 4 g Cepovenin i.v. (Gruppe II).

Pat.-Nr.: Patientennummer
 KG: Körpergewicht in Kilogramm
 D: verabreichte Dosis in mg/kg
 Körpergewicht
 t_1 : Zeitdifferenz in Minuten zwischen
 Injektion I und Injektion II
 t_2 : Zeitdifferenz in Minuten zwischen
 Injektion II und Blutentnahme
 c: Serumkonzentration in $\mu\text{g/ml}$
 c_x : gemittelte Serumkonzentration in
 $\mu\text{g/ml}$
 X: herausfallender Wert, nicht in die
 Mittelwertsberechnung einbezogen.

Pat.-Nr.	KG	D	t_1	t_2	t_1+t_2	c
55	56,5	70,8	20	44	64	92
56	75	53,4	47	95	142	13,5
57	163	24,6	49	34	83	41
65	81	49,4	38	68	106	28,6
<u>68</u> X	70	57,2	69	12	81	500
71	58,7	68,2	54	40	94	195
72	73	54,8	87	65	152	27

$$D_x = 53,5; t_{x1} = 49,2; t_{x2} = 57,7; t_{x1} + t_{x2} = 107;$$

$$c_x = 66,18.$$

Wegen den unterschiedlichen Zeitpunkten der Antibiotikagabe in der Gruppe II (4 g Cepovenin) kann kein Blutspiegelvergleich zur Gruppe I (2 g Cepovenin) hergestellt werden. Man hätte dazu 4 g Cepovenin in einer Dosis injizieren müssen.

Durchschnittlich wurde 58 Minuten nach der 2. Injektion (à 2 g) eine mittlere Serumkonzentration von 66 $\mu\text{g/ml}$ erreicht, wobei im Mittel 49 Minuten zwischen 1. und 2. Injektion verstrichen.

Gewebespiegel:

Die Beurteilung der therapeutischen Wertigkeit eines Antibiotikums ist nicht nur vom Serumspiegel, sondern vor allem von der Verteilung des Antibiotikums im Gewebe abhängig (6).

Nach Gabe von 2 g Cepovenin i.v. wurden die Gewebsspiegel in folgenden Organen untersucht: Fett, Darm, Muskel, Galle, Leber, Schilddrüse, Magen, Knochen, Herzklappen, Pankreas und Milz (siehe Tab. 3).

Tab. 3: Durchschnittlich erreichte Gewebsspiegel nach Gabe von 2 g Cepovenin i.v. in Bezug zur Zeit und zum mittleren Serumspegel.

t_{xg} : mittlere Zeit in Minuten zwischen Injektion und Gewebsentnahme
 t_{xs} : mittlere Zeit in Minuten zwischen Injektion und Blutentnahme
 c_{xg} : mittlere Gewebskonzentration in $\mu\text{g}/\text{mg}$
 c_{xs} : mittlere Serumkonzentration in $\mu\text{g}/\text{ml}$
 dt : Zeitabstand zwischen t_{xs} und t_{xg}

Organ	Anzahl (n)	t_{xg}	c_{xg}	t_{xs}	c_{xs}	$\frac{c_{xg}}{c_{xs}}$
Fett	26	69,12	0,74	75,92	55,06	0,01343
Darm	15	84,8	1,16	82,84	50,85	0,02281
Muskel	10	67,4	0,88	70,8	32,63	0,02696
Galle	7	91,2	1,16	103,58	43,3	0,02678
Leber	4	84,25	0,58	68,5	27,35	0,02120
Schilddrüse	4	56,5	0,6	59,5	38,5	0,01558
Magen	3	143,34	0,2	94	10,65	0,01877
Knochen	3	53,67	1,5	62	61,34	0,02445
Herzklappen	2	129	5,1	147	8,3	0,61445
Lunge	2	98	0,75	99	16,3	0,04601
Pankreas	1	102	0,2	40	36	dt zu groß
Milz	1	22	1,2	40	36	dt zu groß

Je größer das Verhältnis Gewebe-/Serumspiegel, desto besser ist die Anreicherung des Antibiotikums im Gewebe. Aus dem Quotienten c_{xg}/c_{xs} kann man ersehen, daß sich Cepovenin sehr gut in Herzklappen ($c_{xg}/c_{xs} = 0,614$) und Lunge ($c_{xg}/c_{xs} = 0,046$) anreichert, mittelmäßig in Muskel ($c_{xg}/c_{xs} = 0,027$), Galle ($c_{xg}/c_{xs} = 0,027$), Knochen ($c_{xg}/c_{xs} = 0,024$), Darm ($c_{xg}/c_{xs} = 0,023$), Leber ($c_{xg}/c_{xs} = 0,021$), schlecht in Magen ($c_{xg}/c_{xs} = 0,019$) und Schilddrüse ($c_{xg}/c_{xs} = 0,016$) und weitaus am schlechtesten in Haut mit Fett ($c_{xg}/c_{xs} = 0,013$). Die letzte Aussage ist aber nicht von weittragender Bedeutung, da man die Haut auch mit lokal aufzutragenden Medikamenten behandeln kann.

Bei Betrachtung der Gewebespiegel nach Gabe von 4 g Cepovenin wurde im Darm ein durchschnittlicher Spiegel von $1,6 \mu\text{g}/\text{mg}$ ($n = 2$) erreicht, im Muskel $2,1 \mu\text{g}/\text{mg}$ ($n = 2$), in der Leber $1,8 \mu\text{g}/\text{mg}$ ($n = 1$) und im Fett $0,75 \mu\text{g}/\text{mg}$ ($n = 5$).

Diskussion

Nach der Injektion des Antibiotikums steigt der Serumspiegel sehr schnell an, um nach 30 - 40 Minuten sein Maximum zu erreichen ($c_x = 142,25 \mu\text{g/ml}$). Aus dem Serumwert des Patienten 1, bei dem schon nach 14 Minuten Blut abgenommen wurde, ist ersichtlich, daß zu diesem Zeitpunkt der Konzentrationsanstieg beginnt. Der Abfall erfolgt im Sinne einer Exponentialkurve: nach 40 - 50 Minuten sind noch durchschnittlich $91,1 \mu\text{g/ml}$ vorhanden, nach 50 - 60 Minuten $54,2 \mu\text{g/ml}$, nach 60 - 70 Minuten $17,78 \mu\text{g/ml}$, bis nach 170 - 180 Minuten Konzentrationen von $1,1 \mu\text{g/ml}$ erreicht werden, die an der unteren Nachweisgrenze liegen (siehe Tab. 1). Nach drei Stunden werden bei dieser Konzentration nur noch gram-positive Keime (minimale Hemmkonzentration = MHK = $0,1 - 0,4 \mu\text{g/ml}$; MHK für gram-negative Erreger = $3 - 15 \mu\text{g/ml}$) beeinflußt (3).

Ganz anders verhält es sich mit der Interpretation der Serumspiegel nach Gabe von 4 g Cepovenin. Durch die zweimalige Injektion von je 2 g zu den unterschiedlichsten Zeitpunkten entsteht ein störender Zeitfaktor, der die Aussage über die Cepoveninanreicherung im Serum nach 4 g

und den Vergleich mit den Serumwerten nach 2 g erschwert bzw. unmöglich macht. So kann man nur folgende summarische Feststellung treffen: nach Gabe von 4 g i.v. kann eine durchschnittliche Konzentration von $66 \mu\text{g/ml}$ nach einer durchschnittlichen Gesamtzeit von 107 Minuten nachgewiesen werden (siehe Tab. 2).

Für das Gewebe ergeben sich folgende Konzentrationsmittelwerte (siehe Tab. 3): Herzklappen $5,1 \mu\text{g/mg}$, Knochen $1,5 \mu\text{g/mg}$, Milz $1,2 \mu\text{g/mg}$, Darm und Galle je $1,16 \mu\text{g/mg}$, Muskel $0,88 \mu\text{g/mg}$, Lunge $0,75 \mu\text{g/mg}$, Fett $0,74 \mu\text{g/mg}$, Schilddrüse $0,6 \mu\text{g/mg}$, Leber $0,58 \mu\text{g/mg}$, Magen und Pankreas je $0,2 \mu\text{g/mg}$. Da Serum- und Gewebeproben ungefähr gleichzeitig entommen wurden, ist es möglich den Zeitfaktor zu eliminieren, indem man das Verhältnis mittlere Gewebs- zu mittlerer Serumkonzentration bildet. Dadurch ergibt sich eine Verschiebung der maximalen Gewebskonzentrationen (in abfallender Reihe geordnet): Herzklappe, Lunge, Muskel, Galle, Knochen, Darm, Leber, Magen, Schilddrüse und Haut mit Fett.

Hervorzuheben ist die hohe Anreicherung in Herzklappen ($c_{\text{xg}}/c_{\text{xs}} = 0,62$), da bei deren hochgradiger Verkalkung - nur solche wurden operativ entfernt - und Ernährung per diffusionem eine wesentlich geringere Konzentration

erwartet wurde. Man darf aber trotz dieses positiven Aspektes nicht vergessen, daß die Anzahl der untersuchten Klappen ($n = 2$) für eine exakte Aussage zu gering ist. Aus dem gleichen Grund sind auch die Gewebskonzentrationen von Pankreas und Milz nicht beurteilbar ($n = 1$).

WYSOCKI fand ähnlich hohe Konzentrationen in Herzklappen, allerdings für Ampicillin und Penicillin (15). Er erklärt dies mit dem starken Diffusionsdruck zwischen Serum und Gewebe bei einer raschen intravenösen Injektion, so daß anfangs viel Antibiotikum ins Gewebe gelange. Da der Serumspiegel sehr schnell wieder abfällt, sei es möglich, daß zum Zeitpunkt der Gewebsentnahme für das bradytrophe Gewebe noch kein Diffusionsausgleich eingetreten ist.

NAUMANN untersuchte die Serumkonzentrationen von Cephalothin nach Gabe von 0,5 bzw. 1 g intramuskulär. Dabei fand er bei 0,5 g i.m. nach einer Stunde einen Durchschnittswert von $7,3 \mu\text{g/ml}$ und nach zwei Stunden von $2,7 \mu\text{g/ml}$, während nach 1 g i.m. die Blutspiegel nach einer Stunde bei $17,9 \mu\text{g/ml}$ und nach zwei Stunden bei $7,9 \mu\text{g/ml}$ lagen (9). Wenn man diese Werte NAUMANNs nach 1 g Cephalothin i.m. mit den in dieser Untersuchung gefundenen nach 2 g Cepovenin i.v. vergleicht, so betragen jene nach der ersten Stunde grob geschätzt 20 % und nach

der zweiten Stunde ungefähr 50 % der eigenen (siehe Tab. 4).

Tab. 4:	t (in Min.)	eigene Ergebnisse	NAUMANN (9)
		2 g Gepovenin i.v.	1 g Cephalothin i.m.
	0 - 60	89,36	17,9
	61 - 120	16,09	7,9

Um das Abweichen einiger Werte zu erklären, ist zu überlegen, welche Parameter auf die Serum- und Gewebekonzentrationen Einfluß nehmen. Neben der Versuchsanordnung spielt die Pharmakokinetik der zu untersuchenden Substanz die entscheidende Rolle, d.h. die Serum- bzw. Gewebekonzentration ist - bei festgesetzter Dosis (hier 2 bzw. 4 g) - abhängig von der Resorption (Applikationsweg), Eiweißbindung, Verteilung im Organismus, metabolischen Abbauvorgängen und der renalen und extrarenalen Elimination.

Cepovenin wird enteral nicht resorbiert, deswegen verabreicht man es parenteral. Damit wird eine schnelle Verteilung und somit ein schneller Wirkungseintritt erreicht.

Die Verteilung selbst ist direkt abhängig von der Serum-eiweißbindung. Diese beträgt bei Cepovenin 60 - 65 % (1, 3, 4), d.h. 35 - 40 % sind pharmakokinetisch aktiv, während der gebundene Anteil nichts zur antibakteriellen Wirksamkeit beiträgt (14, 15). Deswegen haben Substanzen mit hoher Eiweißbindung wie z.B. das Cefazolin (80%) ein kleineres Verteilungsvolumen und sind somit am Ort der Infektion nicht so wirksam (14). Folglich ist die Wertigkeit hoher Serumspiegel allein nicht entscheidend, sondern die Summe und Wichtigkeit aller pharmakologischen Größen.

Cepovenin wird zu 35 % in der Leber metabolisiert, d.h. ungefähr 65 % werden renal eliminiert (11) und zwar vorwiegend tubulär sezerniert. Das hat den Vorteil, daß auch bei eingeschränkter Glomerulumfunktion die Elimination des Cepovenins gewährleistet bleibt. Bei eingeschränkter Nierenfunktion kumuliert die Substanz. Dies war aber in dem ausgewählten Patientengut nicht der Fall.

Die Eliminationshalbwertszeit für Cepovenin beträgt 30 - 40 Minuten (14), d.h. nach ungefähr einer halben Stunde ist nur noch die Hälfte der Ausgangssubstanz vorhanden. Verglichen mit den anderen Cephalosporinen hat Cepovenin die kürzeste Halbwertszeit, so daß das Dosierungsinter-

vall kürzer sein muß. Betrachtet man die Spiegelkurven unter Berücksichtigung der minimalen Hemmkonzentration (MHK) (3), so muß man fordern, daß das Dosisintervall drei Stunden nicht überschreiten sollte. Auch MEYER-BRUNNOT postulierte genügend hohe und lange Wirkstoffkonzentrationen in den Körperflüssigkeiten und Geweben als entscheidend für die Chemotherapie (7). Aber natürlich sind die Dosis und das Dosisintervall von der Art des Erregers abhängig, so daß vor Therapiebeginn eine Austestung des Erregers zu empfehlen ist.

Zusammenfassung:

An 70 Patienten der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen wurden Blut- und Gewebsspiegeluntersuchungen nach Gabe von 2 bzw. 4 g Cepovenin i.v. durchgeführt. Die Antibiotikagabe erfolgte kurz vor der Operation. 14 - 231 Minuten später wurden 10 cm³ Blut und kleine Organstücke entnommen und sofort bei -20°C eingefroren. Der Serummittelwert nach 2 g Cepovenin i.v. betrug 36 µg/ml nach einer mittleren Zeit von 80 Minuten und nach 4 g 66 µg/ml nach einer Gesamtzeit von 107 Minuten. Cepovenin reichert sich gut an in Herzklappe und Lunge, mittelmäßig in Muskel, Galle, Knochen, Darm und Leber, schlecht in Magen, Schilddrüse und Haut mit Fett.

Literatur:

1. BARTMANN, K.: Therapie mit neueren Antibiotika (Beta-Lactam-Antibiotika).
Rheinisches Ärzteblatt 10, 301-308 (1975)
2. GRIFFITH, R.S und H.R. BLACK: Cephalothin - A New Antibiotic.
Jama 189, 823-828 (1964)
3. HIERHOLZER, G., G. LINZENMEIER, R. KLEINING und G. HÖRSTER: Vergleichende Untersuchungen über die Konzentration von Cephacetril und Cephalothin im normalen und chronisch entzündeten Knochengewebe.
Arzneimittelforschung 24, 1501-1504 (1974)
4. KIRBY, W.M.M. und C. REGAMEY: Pharmacokinetics of Cephalozin Compared with Four Other Cephalosporins.
The Journal of Infectious Disease 128, 341-346 (1973)
5. KLEIN, J.O., T.C. EICKHOFF, J.G. TILLES und M. FINLAND: Cephalothin: Activity in Vitro, Absorption and Excretion in Normal Subjects and Clinical Observations in 40 Patients.
Amer. J. med. Sci. 248, 640-656 (1964)

- 6.. KOLB, R., I. JASCHEK, G. HITZENBERGER und H. PICHLER:
Gegenüberstellung von Blutspiegel-
verläufen und Konzentrationskurven
im Wundsekret nach Penicillin-
Infusion.
Infeccion 4, 113-114 (1976)
7. MEYER-BRUNNOT, H.G., D. RANDAZZO, P. SPRING und
W. THEOBALD: Zur Kenntnis der Phar-
makokinetik von Cephalosporinen.
Infection 4, 181-187 (1976)
8. MÖSSNER, G., U. STIELER und H.J. LAAR: Erfahrungen
mit dem halbsynthetischen Cephalo-
sporin-Antibiotikum Cefalotin.
Münch. Med. Wschr. 6, 301-308 (1967)
9. NAUMANN, P.: Bakteriologische und pharmakologi-
sche Eigenschaften der neuen Ceph-
alosporin-Antibiotika.
Arzneimittel-Forschung 16, 1099-1104
(1966)
10. NAUMANN, P.: Mikrobiologie und Pharmakologie der
Cephalosporine.
Int. J. Clin. Pharmacol., Sonderheft
Cephalosporine, 19-27 (1968)
11. SIMON, C. und W. STILLE: Antibiotikatherapie in Klinik
und Praxis.
Schattauer Verlag Stuttgart, 55-65
(1975)

12. SPITZY, K.H.: Cephalosporine in der bakteriziden Kurenbehandlung chronischer Infekte. Int. J. Clin. Pharmacol., Sonderheft Cephalosporine, 46-48 (1968)
13. SPITZY, K.H.: Die Bedeutung der Cephalosporine im Rahmen der Antibiotika. Wiener Med. Wschr. 45, 27
14. WIRTH, K.: Pharmakokinetik von Cephalosporinen. Innere Medizin 2, 41-47 (1975)
15. WYSOCKI, S.: Gewebespiegel verschiedener Antibiotika beim Menschen. Infection 4, 115-119 (1976)

Herrn Prof. Dr. med. G. Hegemann gilt mein Dank
für die Überlassung des Themas der Arbeit.

Ganz besonders danken möchte ich Herrn Priv. Doz.
OA. Dr. med. E. Mühe für seine freundliche Unterstüt-
zung, Beratung und Betreuung.

Lebenslauf

Am 2.1.1952 wurde ich als erstes von drei Kindern des Diplom-Brauerei-Ingenieurs Hans Giering und seiner Ehefrau Ilse, geborene Hauck, wohnhaft in Langenzenn, in Erlangen geboren. Vom Herbst 1958 bis Sommer 1962 besuchte ich die Volksschule in Langenzenn. Danach trat ich in das Marie-Therese-Gymnasium in Erlangen über. Von Herbst 1965 bis Sommer 1971 war ich im Helene-Lange-Gymnasium in Fürth, wo ich im Sommer 1971 das Abitur ablegte. Seit Herbst 1971 studierte ich in Erlangen Medizin und bestand im Oktober 1977 das medizinische Staatsexamen.

Michael Giering

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hög, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109 (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990